

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-118716

(43) Date of publication of application : 30.04.1999

(51)Int.Cl.

G01N 21/64

G01N 21/17

G01N 21/49

(21)Application number : 09-291751

(71)Applicant : NIKON CORP

(22)Date of filing : 09.10.1997

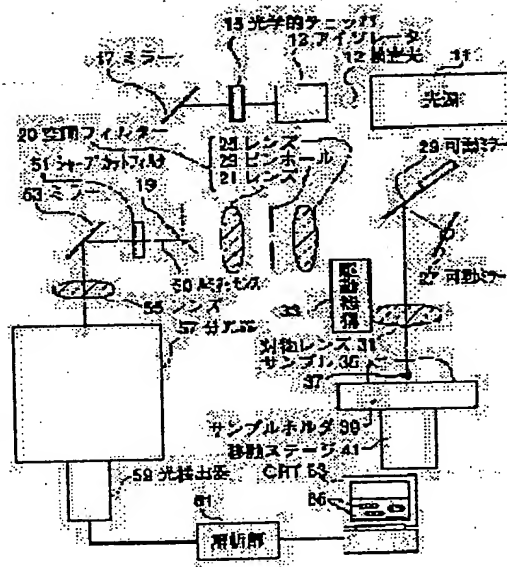
(72)Inventor : UCHIKAWA KIYOSHI

(54) METHOD AND APPARATUS FOR OPTICAL INSPECTION

(57)Abstract:

(57)Abstract:
PROBLEM TO BE SOLVED: To visualize a deep area up to several millimeter under the cuticle where a melanin pigment is present by selectively detecting luminescence generated from a part where a non-scattering component of an inspection light entering an object to be inspected is condensed.

SOLUTION: An inspection light 23 enters a sample 35 through a lens 31 and a non-scattering component of the light is condensed to an inspection part 37. A scattering light and luminescence generated at an image formation area pass through the lens 31, are reflected at mirrors 29, 27 and enter a space filter 20. The filter 20 selectively passes the scattering light and luminescence. The luminescence passes a dichroic mirror 19 and enters a sharp cut filter 51, where the scattering light is removed. The luminescence out from the filter 51 enters a spectroscope 57 through a mirror 53. The spectroscope 57 separates the luminescence for every wavelength and guides to a photodetector 59. The photodetector 59 detects intensities, and an analyzing part 61 displays at a CRT 63 an area 65 of the sample 35 where a lot of melanin pigment is present.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

Best Available Copy

(11)特許出願公開番号

特開平11-118716

(43)公開日 平成11年(1999)4月30日

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

G O I N 21/64
21/17
21/49

G O I N 21/64
21/17
21/49

Z
A
Z

審査請求 未請求 請求項の数6 FD (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平9-291751

(22)出願日 平成9年(1997)10月9日

(71)出願人 000004112

株式会社ニコン

東京都千代田区丸の内3丁目2番3号

(72)発明者 内川 清

東京都千代田区丸の内3丁目2番3号株式会社ニコン内

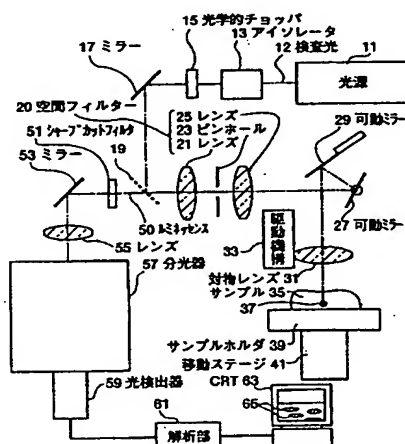
(74)代理人 弁理士 渡部 温

(54) 【発明の名称】 光学的検査方法及び光学的検査装置

(57) 【要約】

【課題】 表皮下数ミリまでのメラニン色素の存在領域の可視化をも可能にする光学的検査方法を提供する。

【解決手段】 被検物体 35 に対して検査光を照射し、被検物体内に進入した検査光の非散乱成分を該被検物体内の任意の部位 37 に集光させる。該部位 37 から発生するルミネッセンスを空間フィルタ 20 等により選択的に検出し、その波長-強度特性を測定する。該特性がある特定の傾向を示す被検物体内の部位を CRT 63 に表示する。



FP03-0065-00W0-HP

03. 8. 12

SEARCH REPORT

【特許請求の範囲】

【請求項1】 空間的に不均一な光吸収特性と光散乱特性を有する被検物体に対して検査光を照射し、被検物体内に進入した検査光の非散乱成分を該被検物体内の任意の部位に集光させ、該部位から発生するルミネッセンスを選択的に検出し、検出したルミネッセンスの波長-強度特性を測定し、該特性がある特定の傾向を示す被検物体内の部位を表示することを特徴とする光学的検査方法。

【請求項2】 一つの部位からのルミネッセンス中における第1波長のルミネッセンスの強度と第2波長のルミネッセンスの強度とを比較して上記特定の傾向を把握することを特徴とする請求項1記載の光学的検査方法。

【請求項3】 上記第1の波長が560nm近辺であり、上記第2の波長が630nm近辺であり、第2の波長の強度÷第1の波長の強度がある値以上の部位をメラノサイトと疑わしい部位として表示することを特徴とする請求項2記載の光学的検査方法。

【請求項4】 空間的に不均一な光吸収特性と光散乱特性を有する被検物体に対して検査光を照射し、被検物体内に進入した検査光の非散乱成分を該被検物体内の任意の部位に集光させる照射光学系と、該部位から発生するルミネッセンスを選択的に検出する検出光学系と、検出されたルミネッセンスを分光する分光手段と、分光されたルミネッセンスの強度を測定する光検出器と、分光されたルミネッセンスの波長と強度の特性を上記被検物体内の部位に対応させて表示する特性表示手段と、を具備することを特徴とする光学的検査装置。

【請求項5】 上記特性表示手段が、一つの部位からのルミネッセンス中における第1波長のルミネッセンスの強度と第2波長のルミネッセンスの強度とを比較して上記特定の傾向を把握し表示することを特徴とする請求項4記載の光学的検査装置。

【請求項6】 上記第1の波長が560nm近辺であり、上記第2の波長が630nm近辺であり、第2の波長の強度÷第1の波長の強度がある値以上の部位をメラノサイトと疑わしい部位として表示することを特徴とする請求項5記載の光学的検査装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、生物組織に代表される光学的散乱体（被検物体）の内部構造を無侵襲に計測する光学的検査方法及び光学的検査装置に関する。特に、皮膚に含まれるメラニン色素等の存在する空間領域の可視化を可能にする光学的検査方法及び光学的検査装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体組織の解剖学的情報や病理・生理学

的情報を無侵襲に計測できる方法としては、X線CTやMRI、超音波断層、PET等が実用化されている。さらに、これらの測定技術でも可視化することができない組織構造変化を光波を用いて可視化する試みも行われている。この技術分野は一般に光CT技術と呼ばれている（応用物理、第62巻第1号、p10-17等参照）。

【0003】 光CTには大別すると2つの手法があり、一つは前方散乱透過光を検出する方法、他は後方散乱光を検出する方法である。光CTでは、通常、比較的生体内における吸収が少ない可視光から近赤外光にかけての電磁波が入射光（検査光）として用いられるが、この領域の電磁波はX線や電波（MRI）などに比べると、生体内における散乱が強く、またその散乱過程が非常に複雑である（例えば、The Journal of Investigative Dermatology, Vol. 77, No. 1, p13-19(1981)参考文献

1）。前方散乱透過光を検出することにより、精度の高い内部構造を可視化するためには、散乱過程をどのように数学的に処理するかが困難な課題として残されている。一方、後方散乱光を検出することにより、組織表面の構造を可視化する試みは、いくつかの方法を用いて行われ、比較的精度の高い内部像が得られている（例えば Dermatology, Vol. 186, p50-54(1993) 参考文献2、Science, Vol. 254, p1178-1181(1991) 参考文献3）。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 例えば、上記参考文献2には、共焦点光学顕微鏡にNipkowディスクを搭載し、皮膚の三次元構造を高速に可視化できる装置が提案されている。この方法によれば、皮膚表層100ミクロンぐらいまではその構造を可視化することが可能である。しかし、散乱のため、それより深部の内部構造を画像化することはできない。

【0005】 本発明は、表皮下数ミリまでのメラニン色素の存在領域の可視化をも可能にする光学的検査方法及び光学的検査装置を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決するため、本発明の光学的検査方法は、空間的に不均一な光吸収特性と光散乱特性を有する被検物体に対して検査光を照射し、被検物体内に進入した検査光の非散乱成分を該被検物体内の任意の部位に集光させ、該部位から発生するルミネッセンスを選択的に検出し、検出したルミネッセンスの波長-強度特性を測定し、該特性がある特定の傾向を示す被検物体内の部位を表示することを特徴とする。

【0007】 また、本発明の光学的検査装置は、空間的に不均一な光吸収特性と光散乱特性を有する被検物体に対して検査光を照射し、被検物体内に進入した検査光の非散乱成分を該被検物体内の任意の部位に集光させる照射光学系と、該部位から発生するルミネッセンスを選択的に検出する検出光学系と、検出されたルミネッセ

ンスを分光する分光手段と、分光されたルミネッセンスの強度を測定する光検出器と、分光されたルミネッセンスの波長と強度の特性を上記被検物体内の部位に対応させて表示する特性表示手段と、を具備することを特徴とする。

【0008】観測する組織部分の構成物質が他の組織構成物質と異なるルミネッセンスを発する場合、このルミネッセンスの差を検出して画像化等の表示をすることにより、組織のより深部の構造を無侵襲に観測できる。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、図面を参照しつつ説明する。図1は、本発明の1実施例に係る光学的検査装置の構成を示す図である。この光学的検査装置は、アルゴンレーザー等の光源11を有する。光源11は、波長488nmあるいは514nmの検査光12を発する。検査光12は、光源11の出側に配置されている、戻り反射防止のためのアイソレータ13を通過し、アイソレータ13の出側に配置されている光学的チョッパ15に入射する。この光学的チョッパ15は、ある決められた短い周期で光の通過・遮断を繰り返す光強度変調器である。後述する光検出器59の出力の内の光学的チョッパ15の周波数（例えば2kHz）と同期する成分のみを信号として取り出すことによりSN比を上げている。

【0010】光学的チョッパ15を出た光は、光学的チョッパ15の出側に配置されているミラー17に当たって図の下方に反射される。ミラー17で反射された光は、ダイクロイックミラー19に入射する。このダイクロイックミラー19は、この実施例では波長488nmの検査光は反射し、検査光よりも波長の長い約500nm以上のルミネッセンス50（後述のサンプル35から発せられる）は通過させるように設定されている。このダイクロイックミラー19は、サンプル35方向に検査光を発する照射光学系と、サンプルから発するルミネッセンスを検出する光学系の光軸が交差する点に置かれている。

【0011】ダイクロイックミラー19で反射した検査光は、2枚の凸レンズ21、25と、両レンズの間に配置されたピンホール23からなる空間フィルター20に入射する。検査光はレンズ21で集光されてピンホール23を抜け、レンズ25で平行光束となる。このピンホール23は、後述するサンプル35中の測定部位37と共役関係にあり、ピンホールの像は、サンプル35中の測定部位37に結像する。また、測定部位37から発生した散乱光とルミネッセンスが選択的に同ピンホール23を通過する。ピンホール23の直径は、検査光（例えばアルゴンレーザー波長500nm前後）の波長数倍以下（例えば1～3μm以下）としている。

【0012】レンズ25を通過して平行光束となった検査光は、レンズ25の出側に配置されている2個の可動ミラー27、29（ガルバノミラー等）からなる偏向器に入射する。この偏向器は、検査光を図の下方に反射す

るとともに、サンプル35の光軸垂直面内で検査光を走査するためのものである。

【0013】可動ミラー29で反射した検査光は、同ミラーの出側に配置されている対物レンズ31に入射する。検査光は、対物レンズ31により、サンプル35中の検査部位37に向けて集光される。ここでサンプル35は人間の皮膚のような光吸収及び光散乱の相当大きな物質であり、対物レンズ31からサンプル35の表面に照射された光のごく一部分（非散乱成分）のみが検査部位37に集光する。しかし、このごく一部の非散乱成分の作用としてのルミネッセンスを選択的に検出し信号処理することにより、サンプル35内部の構造を推定する情報を得ることができる。

【0014】対物レンズ31は、ボールスクリュウや圧電アクチュエータ等の駆動機構33によって光軸方向に移動可能である。この対物レンズ31の移動により、検査部位37の光軸方向位置（深さ）を変化させることができる。なお、この実施例では、サンプル35は移動ステージ41上に載置されており、このステージ41を上20下に動かして同様に検査部位37の光軸方向位置を変化させることもできる。

【0015】サンプル35はサンプルホルダー39上に固定されている。サンプルホルダー39は、移動ステージ41上に置かれている。ステージ41は、サンプル35を光軸方向及び光軸垂直面内に移動させ、検査部位を30三次元的に被検物体中で走査する。

【0016】検査光は、上述のように、サンプル35中の検査部位37に結像し、同光の結像領域で発生した散乱光とルミネッセンス（蛍光、燐光等）は、一定の立体角のもとで対物レンズ31に入射し、同レンズ31を通過し、ミラー29、27で反射して空間フィルター20に入る。同フィルター20は、前述のように、検査部位37の結像領域から発生した散乱光とルミネッセンスが選択的に通過する。空間フィルター20を通過した光は、前述のダイクロイックミラー19に当る。この時、このダイクロイックミラーの特性から、散乱光は検査光の波長と同じであるのでダイクロイックミラー19で反射する。一方、ルミネッセンスは検査光より波長が長くなっているので、ダイクロイックミラー19を図の左方40向に通過する。

【0017】ダイクロイックミラー19を通過した光は、次にシャープカットフィルター51に入り、ルミネッセンスに一部混在している散乱光が取り除かれる。フィルター51を出たルミネッセンスは、ミラー53、レンズ55を経て分光器57に入射する。

【0018】分光器57は、ルミネッセンスを波長毎に分けて光検出器59に導くものである。分光光学系として、回折格子、プリズム等の分散媒質、多層膜反射鏡（ダイクロイックミラー）、色ガラスフィルター等が使50える。光検出器59は、ルミネッセンスの波長毎に強度

を検出する。光検出器59の出力は、上述の光学的チョップ15の周波数と同期する変調成分のみが増幅された後、マイコン等によって構成された解析部61に送られる。解析部61は、以下で説明する処理を行い、CRT63に画像信号を供給してその画面上に、サンプル内部のメラニン色素の特に多い領域65を表示する。必要に応じて、検出器の出力は電気回路において演算することも可能である。

【0019】次に、図1の光学的検査装置を用いて人の皮膚組織の検査を行った例を説明する。図2は、図1の光学的検査装置を用いて人間の皮膚組織サンプルを分光分析した結果のグラフである。横軸はルミネッセンスの波長 (nm)、縦軸はルミネッセンス強度 (任意単位) である。各グラフA~Dの対象検査組織は、(A)は角質層、(B)はメラニン色素の集中している領域 (メラノサイト)、(C)は真皮、(D)は脂肪層である。

【0020】図2の各グラフを見ると、(A)角質層、(C)真皮、(D)脂肪層は、いずれも550nm近辺にピークがあり、それよりも長波長側は全体として右肩下りのカーブである。一方、(B)メラノサイトのみは、630nm近辺にさらに1つピークのある2コブラクダ状のカーブである。そこで、第1の波長を560nm近辺とし、第2の波長を630nm近辺とし、第2の波長の強度÷第1の波長の強度がある値以上の部位をメラノサイトと疑わしい部位として表示する。このことを一般化すれば、一つの部位からのルミネッセンス中の異なる波長についての強度を比較して特定の傾向を把握することとなる。

【0021】図3は、630nmのルミネッセンスの強度を560nmのルミネッセンスの強度で割った値 (強度比) を縦軸に、検査部位の深さを横軸にとって表したグラフである。つまり、サンプルを深さ方向に走査しながら強度比の変化を調べたグラフである。図3では、鮮明なピークが、深さ160μm、310μm、460μm、640μm、800μm、1040μm近辺に合計6個見られる。ここで検査部位を光軸垂直方向にも走査しながら、例えば、強度比が1以上の部分を画像表示すると、メラノサイトと推定される皮膚下の領域を表示することができる。

【0022】この例ではメラノサイトの場合について説明したが、ルミネッセンスのスペクトルが他の組織構造と異なるものであれば、本発明の装置を用いてその存在領域を推定できる。

【0023】図4は、本発明の他の1実施例に係る光学的検査装置の構成を示す図である。この光学的検査装置が図1の光学的検査装置と異なる点は以下である。

(1) 検査部位37からの散乱光を分離するための偏光ビームスプリッタ101及び同散乱光の強度を測定する光検出器103が設けられている。すなわち、アイソレータ13とダイクロイックミラー19の間に偏光ビーム

スプリッタ101及び1/4波長板がこの順で配置されている。偏光ビームスプリッタ101から出た検査光は、1/4波長板105を通過してダイクロイックミラー19で図の右方向に反射され、空間フィルター20、ガルバノミラー27、29、対物レンズ31を経てサンプル35の検査部位37に至る。検査部位37で発した散乱光は、この光路を逆に戻りダイクロイックミラー19に返ってくる。散乱光は検査光と基本的に同一波長であるのでダイクロイックミラー19で図の上方に反射し、再び1/4波長板105を通過して偏光ビームスプリッタ101に入る。このとき、散乱光は、光源11を出てから2回1/4波長板105を通過しているため光の位相は90°変化している。そのため、散乱光は偏光ビームスプリッタ101で図の左側に反射され散乱光102として抽出される。この散乱光102は、光検出器103に入射し強度が測定される。

【0024】(2) 分光器は、第2のダイクロイックミラー121及び2個の光検出器123、125からなる。すなわち、シャープカットフィルター51を抜けたルミネッセンスは、ミラー53で偏向した後、第2のダイクロイックミラー121に入射する。このミラーは560nm付近の波長の光はほとんど反射し、630nm付近の光はほとんど透過するように設計されている。波長分離されたこれらの光は123及び125の光ディテクターで検出される。123、125、103の3個の光ディテクターの出力信号は、必要に応じてロックインアンプ等の同期信号検出装置を用いて光学的チョップの強度変調成分のみが増幅される。また、ルミネッセンスが弱い光である場合は、123、125の光ディテクターはフォトマルチプライヤを用いることができる。これら波長分離された光強度信号は127の演算器に入力されその比が出力され、コンピューターに入力記録される。

【0025】被検物体35を測定する手順について説明する。まず被検物体35をステージ41に固定する。被検物体35に対し対物レンズ31を近づけていくと、レーザーが被検物体の表面に焦点を結んだ時に強い信号が光ディテクター103で観測される。この位置を基準にすれば、物体内の構造を比較することが容易となる。次にステージ41に付属する可動アーム111によって対物レンズ31を所望の距離だけ物体に近づけ、この状態で光検出器123及び125で光信号を検出する。この信号比を、可動アーム111の位置と対応させて記録する。この操作をステージ41を移動させて異なるアーム位置で繰り返すことにより、被検物体内部におけるメラニンの存在領域が明らかとなる。

【0026】本実施例では、光源としてアルゴンレーザーを用いたが、さらに組織に対する透過性の高い近赤外レーザーや赤外レーザーも利用できる。

【0027】

【発明の効果】以上の説明から明らかなように、本発明

によれば、組織内部にあって異なるルミネッセンスを発する構成体の存在領域を明らかにすることができる。例えば、表皮下数ミリまでのメラニン色素の存在領域の可視化も可能になる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の1実施例に係る光学的検査装置の構成を示す図である。

【図2】図1の光学的検査装置を用いて人間の皮膚組織サンプルを分光分析した結果のグラフである。横軸はルミネッセンスの波長 (nm)、縦軸はルミネッセンス強度 (任意単位) である。

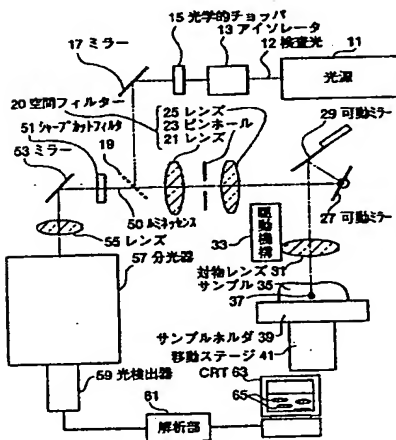
【図3】630nmのルミネッセンスの強度を560nmのルミネッセンスの強度で割った値 (強度比) を縦軸に、検査部位の深さを横軸にとって表したグラフである。

【図4】本発明の他の1実施例に係る光学的検査装置の構成を示す図である。

【符号の説明】

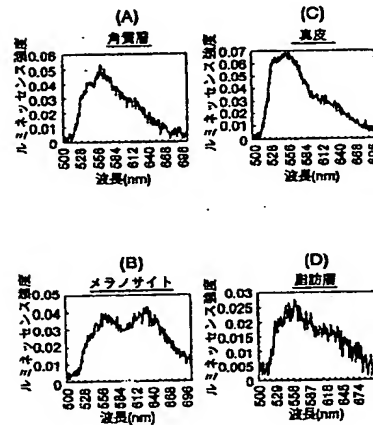
- | | |
|-----------|------------|
| 11 光源 | 12 検査光 |
| 13 アイソレータ | 15 光学的チョップ |
| 17 ミラー | 19 ダイクロイ |

【図1】



- | | |
|--------------------|-------------|
| ックミラー | 21 レンズ |
| 20 空間フィルター | 25 レンズ |
| 23 ピンホール | 31 対物レンズ |
| 27、29 可動ミラー | 35 サンプル |
| 33 駆動機構 | 39 サンプルホルダー |
| 37 測定部位 | 50 ルミネッセ |
| 41 移動ステージ | 53 ミラー |
| 51 シャープカットフィルター | 57 分光器 |
| 55 レンズ | 61 解析部 |
| 59 光検出器 | 65 メラニン色 |
| 63 CRT | |
| 素の多い領域 | |
| 101 偏光ビームスプリッタ | 102 散乱光 |
| 103 光検出器 | 105 1/4波 |
| 長板 | |
| 111 可動アーム | 121 第2のダ |
| イクロイックミラー | |
| 20 123、125 光ディテクター | 127 演算器 |

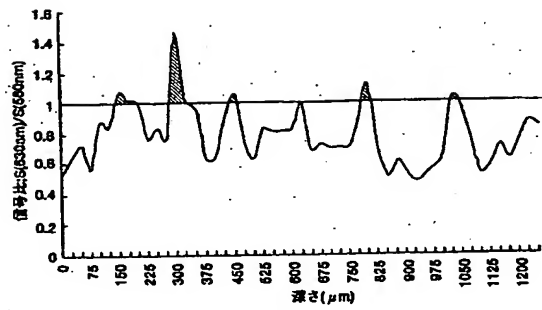
【図2】



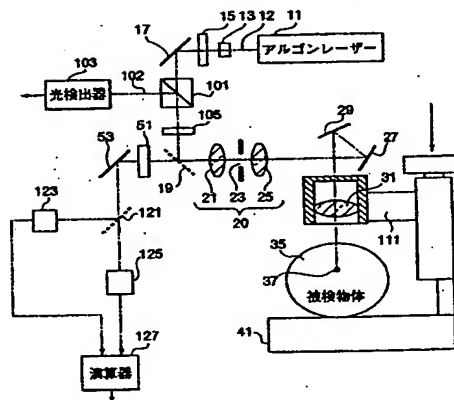
(6)

特開平11-118716

【図3】



【図4】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.